

# **Prurido após administração de opióides no neuroeixo**

Dissertação – Artigo de Revisão Bibliográfica

Mestrado Integrado em Medicina

Luís Sobral Torres

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina  
submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel  
Salazar da Universidade do Porto

**Orientador:** Dr. António Carlos Almeida Costa

**Categoria:** Médico Especialista de Anestesiologia,  
Assistente Hospitalar Graduado de Anestesiologia -  
CHP

**Afiliação:** Instituto de Ciências Biomédicas Abel  
Salazar, Rua do Jorge Viterbo Ferreira nº 228, 4050-  
313 PORTO

**Porto, Junho 2015**

## Resumo

O prurido é um efeito lateral comum e problemático dos opióides em especial quando administrados no neuroeixo (via epidural e raquidiana), e são vários os mecanismos fisiopatológicos que lhe dão origem, ainda não totalmente conhecidos ou compreendidos.

A prevenção e o tratamento são um desafio. Várias classes de fármacos com diferentes alvos terapêuticos têm sido testados, Os antagonistas dos receptores opióides  $\mu$  têm sido os mais consistentes na capacidade de atenuar este sintoma, investigando-se também os agonistas-antagonistas dos receptores opióides, os antagonistas dos receptores da serotonina ou da dopamina, os anti-histamínicos, os anti-inflamatórios não esteróides, o propofol e outros.

O objectivo deste trabalho é rever a literatura existente e resumir o conhecimento actual acerca da fisiopatologia e terapias disponíveis para prevenir ou controlar o prurido induzido por opióides neuroaxiais. Apesar de ainda não existir um consenso acerca do mecanismo fisiopatológico completo ou de um eventual esquema terapêutico universal a adoptar, deve ser sempre valorizada a prevenção acima do tratamento, planeando uma boa analgesia aliada a baixa incidência de prurido.

A base de literatura desta revisão foi obtida via PubMed, Google Scholar e bibliografias de artigos contemplados.

Palavras-chave: Prurido, opióides, neuroeixo, epidural, raquidiana, neuroaxial.

## Abstract

Pruritus is a common and troublesome side effect of opioids, especially when administered neuraxially (epidural and spinal route), and the pathophysiological mechanisms that give rise to it are not yet fully known or understood.

Prevention and treatment are still a challenge. Several classes of drugs with different therapeutic targets have been tested, among which the  $\mu$  opioid receptor antagonists have been more consistent in their ability to alleviate this symptom. Mixed opioid receptor agonists-antagonists, serotonin/dopamine receptor antagonists, antihistamines, non-steroidal anti-inflammatory agents, propofol and others are also being investigated.

The purpose of this paper is to review the existing literature and summarize current knowledge about the pathophysiology and the therapies available to prevent or control itching induced by neuraxial opioids. Although there is still no consensus about the full pathophysiological mechanism or a possible universal treatment regimen to be adopted, prevention should always be valued above treatment, planning a good analgesia combined with a low incidence of rash.

The literature background of this review was obtained via PubMed, Google Scholar and through the bibliographies of relevant articles.

Keywords: Itching, opioids, neuroaxis, epidural, spinal, neuraxial.

## Índice

Resumo .....	II
Abstract .....	III
Introdução.....	1
Fisiopatologia .....	3
Tratamento .....	6
Prevenção .....	8
Antagonistas dos receptores opióides.....	8
Agonistas-Antagonistas mistos dos receptores opióides.....	9
Antagonistas dos receptores 5-HT3 da serotonina.....	10
Antagonistas dos receptores D2 da dopamina.....	11
Anti-histamínicos.....	12
Anti-inflamatórios não esteróides .....	12
Propofol .....	13
Outros Fármacos .....	13
Conclusão.....	14
Bibliografia.....	15

## Introdução

A aplicação de opióides no neuroeixo tornou-se num dos progressos mais significativos no controlo da dor das últimas décadas. A administração de morfina intratecal, por exemplo, tem sido um dos métodos de analgesia mais utilizados (1). Actualmente, o controlo da dor aguda no contexto perioperatório é melhor conseguido através de analgesia multimodal, que inclui a administração de duas ou mais drogas com diferentes mecanismos de acção para a obtenção de analgesia (2).

Os quatro efeitos laterais clássicos da administração de opióides são prurido, náusea e vómitos, retenção urinária e depressão respiratória. O efeito lateral mais comum quando os opióides são administrados por via subaracnóide/epidural é o prurido, normalmente localizado à região da face, pescoço e tórax superior (3, 4). A incidência relatada varia entre 30 e 100%, sendo que as parturientes aparentam ser mais susceptíveis, com incidência de prurido entre 60% e 100%, dependente da dose de opióides neuroaxiais. Isto pode dever-se a uma interacção entre os níveis aumentados de estrogéneo e os receptores opióides (5). Em contraste, após cirurgia ortopédica, a incidência de prurido com opióides subaracnóides varia entre 30% e 60% (6).

O prurido tem início pouco tempo após a analgesia, dependendo do perfil farmacocinético, via de administração e dose do opióide usado. O fentanil e o sufentanil são, respectivamente, 800 e 1600 vezes mais lipossolúveis do que a morfina, tendo a sintomatologia consequente uma duração mais curta. Quando administrada por via subaracnóide ou epidural, a morfina é então mais lenta a penetrar a medula espinal permitindo uma maior ascensão cefálica pelo líquido cefalo-raquidiano (LCR). Isto resulta num início de acção mais tardio, maior duração de antinocicepção e uma incidência superior de alguns efeitos laterais (3, 6-8). O uso da dose mínima eficaz e a adição de anestésicos locais parece diminuir a prevalência e gravidade do prurido, que surge tipicamente 3-7h após a injeção de morfina (9). No caso de terapia opióide a longo prazo, ou seja, fora do contexto perioperatório, o desenvolvimento de tolerância é rápido e ocorre normalmente 1-2 semanas após o início da terapia com morfina neuroaxial, sendo a incidência de prurido 14% na terapia a longo prazo (7).

O processo exacto por trás deste fenómeno é ainda pouco claro. Tendo em conta os vários mecanismos fisiopatológicos postulados, a hipótese melhor assente é a de que o prurido é causado em parte por um efeito excitatório directo do opióide no sistema nervoso central (10).

As estratégias actuais de controlo do prurido associado a opióides no neuroeixo incluem: antagonistas do receptor 5-HT<sub>3</sub> (serotonina), antagonistas dos receptores opióides,

agonista-antagonistas mistos dos receptores opióides, antagonistas dos receptores D<sub>2</sub> da dopamina, anti-histamínicos, propofol, mirtazipina, gabapentina e anti-inflamatórios não esteróides (AINEs)(5, 6, 11, 12).

## Fisiopatologia

O grande intervalo (30-100%) constatado na incidência de prurido induzido por opióides (PIO) no neuroeixo aponta para a existência de diferenças em cada indivíduo que possam influenciar a percepção deste sintoma. Esta ideia é reforçada pela falta de associação entre a dose de opióides administrada e a intensidade com que o prurido é relatado pelos doentes (5).

O prurido perceptível é uma projeção neuronal (em regiões definidas causando prurido localizado, ou em regiões vastas da superfície corporal causando prurido generalizado) de uma sensação formada a nível central (4). A dor e o prurido são transmitidos pela mesma população de neurónios sensitivos, nomeadamente fibras nervosas desmielinizadas (fibras tipo C) (6). A via do prurido, à semelhança da via da dor, envolve o tracto espinotalâmico, que liga o corno dorsal da medula espinal ao tálamo (13).

Apesar disto, Andrew e Craig (14) postulam que estas duas entidades são dissociáveis: em humanos, a administração de opióides diminui a dor e pode causar prurido, e por sua vez o prurido pode ser fortemente inibido por estímulos algícos, o que sugere que se tratam de duas sensações distintas que interagem entre si. Na sua investigação em gatos, estes investigadores descobriram uma classe de neurónios “específicos do prurido” na lâmina I do tracto espinotalâmico que é selectivamente excitada por histamina iontoforética. A resposta desta classe de neurónios assemelha-se à sensação pruriginosa que esse estímulo provoca em humanos, e iguala as respostas das fibras tipo C de igual selectividade. Estes mesmos neurónios são inibidos pelos neurónios específicos da nocicepção do corno dorsal, pelo que, se esta inibição for atenuada por opióides, os neurónios “específicos do prurido” tornam-se activos e desencadeiam o prurido sem necessidade de estímulo por parte dos nervos periféricos aferentes primários (14). A existência de um grupo distinto de neurónios secundários que respondem à histamina favorece fortemente a teoria do prurido como fenómeno específico (13).

O mecanismo central do prurido induzido por opióides via intratecal ou epidural está provavelmente relacionado com a ascensão cefálica do opióide no LCR e subsequente interacção com o corno dorsal medular e núcleo espinal do trigémeo, onde estão presentes receptores opióides. Isto explica o atingimento pruriginoso predominante nas áreas faciais inervadas pelo nervo trigémeo, particularmente na divisão oftálmica (3-5). O núcleo do trigémeo é uma estrutura alongada que desce ao longo da região cervical, pelo menos até C3, sendo possivelmente a primeira estrutura atingida pela morfina administrada a nível lombar (8).

Apesar da fisiopatologia do PIO ainda não ser totalmente compreendida, existem provas crescentes da importância do papel desempenhado pelos receptores opióides  $\mu$ , que

se crê serem a via dominante na mediação deste fenómeno, e não a histamina como em pruridos de outras etiologias (2). O trabalho de Ko et al (15) foi muito importante neste sentido, ao comprovar que a administração sistémica de agonistas dos receptores  $\mu$  em macacos resultou em reflexos de comichão, ao invés da activação dos receptores opióides  $\kappa$  e  $\delta$  que não gerou resposta típica de prurido. Apoiando esta corrente, verificou-se também que a administração sistémica de naltrexona, um antagonista dos receptores opióides, atenuou o prurido induzido pelo morfina e fentanil (15).

Tsai et al (15) investigaram a associação entre a severidade do prurido induzido por morfina epidural na analgesia pós-cesariana e o polimorfismo A118G do gene do receptor opióide  $\mu$  humano (OPRM1), concluindo que a incidência de prurido significativo esteve de facto relacionada com o polimorfismo A118G, sendo consideravelmente menor no tipo recessivo (GG) quando comparado aos tipos dominantes (AG e AA). O alelo recessivo G pode portanto ter efeitos protectores contra o prurido induzido por morfina epidural para analgesia pós-cesariana (16).

Por outro lado, a administração de opióides nos ventrículos cerebrais induz excitação não reversível com naloxona, o que aponta para a existência de mais mecanismos que produzam excitação do SNC para além da activação de receptores opióides (5).

A serotonina, actuando via receptor 5-HT<sub>3</sub>, está também implicada no desenvolvimento de prurido associado a opióides neuroaxiais (4, 6, 16). Em áreas com grande densidade de receptores opióides  $\mu$ , como o núcleo do nervo trigémeo ou o corno dorsal medular, existe também uma elevada concentração de receptores de serotonina (17). A morfina pode activar os receptores 5-HT<sub>3</sub> por meio de um mecanismo independente dos receptores opióides. Logo, é possível a irritação directa dos receptores de serotonina no corno dorsal e medula por injeção subaracnóide de morfina (9). Adicionalmente, vários trabalhos têm verificado que antagonistas do receptor 5-HT<sub>3</sub>, como e.g., o ondansetron, reduzem a incidência e a gravidade do PIO (9, 17-22).

A libertação de prostaglandinas (PGE1 e PGE2) foi também implicada como potencial mecanismo fisiopatológico, já que estas aumentam a transmissão das fibras tipo C para o SNC e induzem a libertação de histamina, potenciando o prurido (5, 6).

Apesar dos opióides poderem promover a libertação de histamina pelos mastócitos ao activarem o receptor H1 na fibras tipo C específicas, é pouco provável que seja este o processo por detrás do prurido em doentes submetidos a morfina raquidiana (7). O papel da histamina na patogénese deste tipo de prurido é muito pequeno, já que opióides administrados por via intratecal ou epidural não provocam libertação de histamina (23).

O antagonismo dos opióides para com os neurotransmissores inibitórios glicina e ácido gama-aminobutírico (GABA) no SNC é também um possível mecanismo de indução de prurido. O síndrome de hiperalgesia/hiperestesia verificado com altas doses de opióides



assemelha-se em parte ao síndrome de hiperactividade induzido pela esticnina, um antagonista da glicina, pelo que a inibição destes neurotransmissores pode estar na base destes dois fenómenos (23).

## Tratamento

Quando comparados com os estudos sobre o papel dos fármacos na prevenção do PIO, são muito poucos os que se debruçam sobre o tratamento do prurido derivado de opióides já estabelecido (4). Frequentemente, o PIO é difícil de tratar e é refractário às terapias antipruríticas convencionais (6). Como tal, ainda não é consensual o tratamento que deve ser dado a um doente que sofra de prurido resultante da administração de opióides.

Os antihistamínicos, tais como a difenidramina ou a hidroxizina, são os fármacos mais comuns e possivelmente menos eficazes usados para tratar o prurido estabelecido. Apesar de oferecerem algum conforto ao doente ao interromper o ciclo *itch/scratch*, facilitando o sono, não são eficazes na redução da gravidade do prurido (24).

Os agonistas-antagonistas (e.g., butorfanol) e os antagonistas puros (e.g., naloxona) dos opióides podem reverter o prurido, mas correndo o risco de simultaneamente reverter a analgesia. A dosagem deve sempre ser cuidadosamente titulada de modo atingir um equilíbrio aceitável entre a redução no controlo da dor e a redução do prurido (25).

De facto, os antagonistas puros dos receptores opióides  $\mu$  têm sido os mais consistentes na atenuação do PIO, mas apresentam problemas na dose e administração (4). Na sua meta-análise, Murphy et al (26) analisaram 8 ensaios de modo a avaliar a eficácia analgésica da naloxona endovenosa (EV) administrada como infusão contínua ou em analgesia controlada pelo doente, concluindo que a naloxona está associada a redução do prurido e da náusea, sem qualquer aumento nos *scores* de dor. Quando comparado com os controlos, o uso de naloxona EV não esteve associado a mudanças significativas no consumo de opióides nem no risco de sedação ou vômito (26).

A nalbufina é um agonista total dos receptores opióides  $\kappa$  e antagonista parcial dos receptores opióides  $\mu$  que, quando coadministrada com a morfina, possui e restaura as propriedades analgésicas desta e simultaneamente inibe a sua acção nos receptores  $\mu$  e nos respectivos efeitos laterais induzidos (27).

Chen, MK et al (27) realizaram um estudo com o objectivo de averiguar a eficácia e segurança do uso, em analgesia controlada pelo doente, de regimes terapêuticos baseados em nalbufina EV para a atenuação do prurido pós-operatório e efeitos laterais relacionados, em combinação com morfina epidural também controlada pelo doente, tentando assim melhorar a qualidade do controlo da dor no pós-operatório. Neste trabalho observou-se que a administração EV de nalbufina em dose baixa (5mg/kg/h), controlada pelo doente, manteve a analgesia alcançada pela morfina epidural e alcançou uma reduzida incidência e gravidade de prurido. Os autores concluem recomendando a administração de nalbufina em baixa dose com morfina epidural em grávidas submetidas a parto por cesariana, porque é eficaz na redução do PIO sem compromisso dos efeitos analgésicos pós-operatórios (27).

O propofol provoca uma depressão marcada da transmissão no corno dorsal medular, exercendo a sua acção antiprurítica através desta inibição. Quando administrado em bólus (10mg) isoladamente ou em bólus (10mg) seguido de uma infusão de 30mg/24h, foi considerado um tratamento eficiente para o prurido induzido pela morfina epidural ou raquidiana após cirurgia ginecológica e ortopédica (5).

Alguns estudos efectuados em grávidas submetidas a parto por cesariana não revelaram melhoria no PIO com o uso de doses sub-hipnóticas de propofol, tendo sido sugerida a hipótese de que a falta de eficácia neste grupo de doentes se possa dever a outros mecanismos activos no período periparto, como por exemplo uma interacção entre os níveis mais elevados de estrogéneo e os receptores opióides (4, 5).

A pentazocina, antagonista  $\mu$  e agonista  $\kappa$  parcial, é usada como analgésico em doentes obstétricos há décadas. Tamdee e Charuluxananan et al (28) compararam a pentazocina com o ondansetron para o tratamento do prurido induzido por morfina intratecal em grávidas submetidas a cesariana. A taxa de sucesso do tratamento com pentazocina EV 15mg foi significativamente superior à de ondansetron EV 4mg, assim como a percentagem de doentes com recuperação completa. A taxa de recorrência de prurido moderado para severo em 4h foi também menor no grupo tratado com pentazocina. Não se verificou diferenças na incidência de náuseas e vômitos nos dois grupos (28).

## Prevenção

Em situações associadas a elevado risco e em doentes com historial de más experiências com prurido, deve ser tido em consideração o papel do tratamento profilático. Existem cada vez mais dados a sugerir que os fármacos que reduzem a incidência de PIO podem também diminuir a incidência de outros efeitos laterais associados aos opióides, tais como náusea e vômitos, consequentemente melhorando a satisfação pós-operatória dos utentes (4).

Acreditando que a prevenção é melhor do que a cura, Kumar e Singh (6) propõem que se pratique o uso de doses analgésicas mínimas de opióides, bem como a administração de opióides neuroaxiais em combinação com um anestésico local, de modo a oferecer uma analgesia satisfatória com uma incidência baixa de prurido (6).

### Antagonistas dos receptores opióides

Os antagonistas dos receptores  $\mu$  são fármacos anti-pruríticos eficazes. Kjellberg e Kramer (12) afirmam que em cada quatro doentes tratados com naloxona profiláctica, um deles não terá o prurido que normalmente teria caso tivessem recebido um placebo ou nenhum tratamento.

A naloxona manifesta capacidade de resposta à dosagem, sendo que a dose mais baixa de 3mg via oral não parece funcionar, enquanto doses mais altas, de 6mg e 9mg, demonstraram grande eficácia anti-prurítica. No entanto, a dose de 9mg revelou-se excessiva, uma vez que foi acompanhada de aumento nos scores de dor. A titulação da dose de naloxona é por isso muito importante já que, em excesso, pode reverter a analgesia e é capaz de induzir hiperalgesia. A adição de naloxona a uma infusão epidural de bupivacaína e morfina pode reduzir a náusea, vômitos e prurido no pós-operatório, preservando a analgesia (12, 29, 30).

De facto, baseado nos trabalhos existentes, a infusão contínua EV de naloxona em baixas doses é o método de administração com mais evidências a apoiar o seu uso na prevenção do PIO. Uma infusão contínua leva a menores flutuações da concentração de naloxona do que as injeções em bolus, e compensa a semi-vida relativamente curta deste fármaco. Uma dose EV de 0.251  $\mu\text{g/kg/h}$  parece ser a mais eficaz sem afectar a analgesia (6).

Por outro lado, o nalmefeno, antagonista opióide, testado num ensaio com apenas 40 doentes, não revelou qualquer eficácia (12). Não existem evidências que apoiem a utilização de outros antagonistas opióides (nalmefeno) ou agonistas-antagonistas (buprenorfina e nalbufina) para a profilaxia ou tratamento do prurido em crianças. Nesta população, os regimes terapêuticos com maior eficácia na redução do consumo de opióides e vários dos

seus efeitos laterais são os AINE's e o paracetamol EV. Na prevenção específica do PIO, a naloxona é o fármaco mais eficaz (24).

A utilização da associação de droperidol e nalbufina foi a que mais reduziu a incidência de prurido após a administração do sufentanil, com incidência de 5% aos 30 minutos, 25% na primeira hora, 15% na segunda hora e 5% na terceira hora (31).

### Agonistas-Antagonistas mistos dos receptores opióides

Os agonistas-antagonistas opióides têm a capacidade de atenuar os efeitos opióides  $\mu$  e amplificar os efeitos  $\kappa$  (6). Charuluxananan et al (19) compararam a nalbufina, fármaco agonista-antagonista, com o ondansetron na prevenção de prurido induzido por morfina intratecal, verificando que ambos foram mais eficazes do que o placebo na profilaxia do PIO em grávidas submetidas a parto por cesariana. Os autores concluem referindo que apesar do uso da nalbufina estar associado a um maior custo, este pode ser justificável tendo em conta a maior satisfação dos utentes, devido à menor incidência de prurido (19).

Kjellberg e Tramer (12) também referem a eficácia da nalbufina na prevenção do prurido associado a opióides neuroaxiais e menor intensidade da dor, no entanto, apontam também para um eventual aumento da sonolência. A variedade de regimes terapêuticos dificulta a recomendação de normas de tratamento claras para a nalbufina (12).

O butorfanol é um opióide sintético com acção agonista parcial nos receptores opióides  $\mu$  e  $\kappa$ , com poucos efeitos laterais, potencial de adição muito reduzido e baixa toxicidade. Wu et al (32) observaram que uma dose em bolus seguida de uma infusão 24h de butorfanol reduziu com sucesso a incidência de prurido em grávidas submetidas a cesariana de 49% para 13%, atenuando a sua severidade, demonstrando efeito analgésico ampliado e efeito sedativo moderado (32). Estes achados foram corroborados pela revisão sistemática realizada por Du et al (33), que após analisarem 16 ensaios clínicos concluíram que a administração profiláctica de butorfanol, por via epidural ou EV contínua, diminui significativamente a incidência do prurido associado à morfina. A via epidural, mas não a EV, conseguiu ainda alcançar uma redução apreciável na incidência de náuseas e vômitos quando comparada com o placebo ou o controlo. Administrado com morfina, o butorfanol não aumentou a incidência de outros potenciais efeitos laterais (33).

Apesar de não se tratarem de agonistas-antagonistas, convém também referir que os agonistas dos receptores opióides  $\kappa$  conseguem prevenir ou reverter as respostas *itch/scratch* induzidas pela morfina raquidiana sem interferir com a analgesia em macacos (34). Ko et al (30) verificou que a administração sistémica de agonistas  $\kappa$  atípicos, nalfurafina, bremazocina e GR89696, são eficazes e muito potentes no bloqueio das respostas *itch/scratch* induzidas pela morfina sem interferir com a analgesia, em macacos (30).

### Antagonistas dos receptores 5-HT<sub>3</sub> da serotonina

Como consequência das combinações potencialmente diferentes das suas subunidades e da sua variada distribuição tecido-específica, é previsível que os receptores 5-HT<sub>3</sub> venham a fornecer amplas possibilidades como alvos terapêuticos (17).

Os antagonistas dos receptores 5-HT<sub>3</sub>, como o ondansetron, têm sido usados para a prevenção da náusea e vômitos no pós-operatório. Existem indícios de que estes fármacos apresentam também um efeito antiprurítico, no entanto, há um conflito de dados no que toca à sua eficácia na prevenção do prurido induzido por opióides neuroaxiais, bem como em pacientes com prurido colestático (17, 18).

Bonnet et al (18) defendem que os efeitos benéficos na incidência da náusea e vômitos pós-operatórios e a segurança dos antagonistas 5-HT<sub>3</sub> aumentam o interesse no uso destes fármacos como tratamento preventivo do PIO. No seu trabalho de revisão, afirmam que a profilaxia com uma dose única IV em bólus de antagonistas do receptor 5-HT<sub>3</sub> pode levar a uma redução considerável na incidência e no score de intensidade de prurido após administração de opióides neuroaxiais, particularmente morfina. Verifica-se também que os antagonistas 5-HT<sub>3</sub> reduzem a incidência de prurido após injeção neuraxial de morfina, mas não após injeção neuroaxial de opióides lipossolúveis. Ocorrendo o pico de concentração do ondansetron à volta dos 15 minutos depois da administração, alcança os receptores 5-HT<sub>3</sub> na medula antes da morfina, mas depois dos opióides lipossolúveis, uma vez que a morfina é pouco lipossolúvel e lenta no início de acção. Possivelmente, se os antagonistas 5-HT<sub>3</sub> fossem administrados antes do procedimento, seriam eficazes na população obstétrica que recebe opióides lipossolúveis via neuroeixo (6, 18).

O ondansetron é um fármaco que para além da sua ligação com o receptor da serotonina, pode também estabelecer ligação com os receptores opióides  $\mu$  como antagonista. Uma vez que tanto o sistema de receptores 5-HT<sub>3</sub> como o dos receptores opióides  $\mu$  no SNC estão envolvidos na regulação do PIO, o ondansetron pode exercer a sua acção antiprurítica através de um ou de ambos os sistemas (10). Adicionalmente, Schworer H et al (35) demonstra que o ondansetron também pode ser considerado como tratamento no prurido generalizado associado a colestase hepática, insuficiência renal crónica e numa forma de prurido de etiologia desconhecida (35).

Szarvas et al (5) afirma que o ondansetron (e o propofol) aparenta ser um dos agentes antipruríticos mais promissores, não só devido aos efeitos laterais mínimos, mas também por não afectar a qualidade da analgesia e prevenir/tratar náuseas e vômitos. De acordo com Han et al (22), o ondansetron administrado por via epidural é mais eficaz na prevenção de náusea e vômitos no pós-operatório do que por via EV. Vários outros estudos abordam a validade do

ondansetron e outros antagonistas 5-HT<sub>3</sub> na prevenção do PIO, demonstrando a sua eficácia (9, 10, 20, 21, 36).

Gulhas et al (21) observou que 8mg de lornoxicam não reduziu a incidência ou a gravidade do prurido induzido por fentanil nas primeiras 24h de pós-operatório. No entanto, a administração de 8mg de ondansetron IV resultou numa diminuição significativa do número de doentes com prurido, bem como da sua gravidade. O *timing* da administração do lornoxicam pode ter afectado os resultados, segundo os autores (21). Tzeng et al (10) também obteve redução na incidência de prurido pós-morfina epidural, 58% vs 28%, mas com dose de 4mg de ondansetron EV.

Por outro lado, George et al (20) indica na sua revisão que os antagonistas 5-HT<sub>3</sub> foram ineficazes na redução de incidência do prurido. Ainda assim, diminuíram significativamente a gravidade e a necessidade de tratamento do prurido, bem como a incidência de náusea e vômitos pós-operatórios em parturientes tratadas com morfina intratecal para parto de cesariana. Os antagonistas 5-HT<sub>3</sub> foram também eficazes no tratamento do prurido já estabelecido, sendo que o ondansetron 4mg e 8mg não evidenciou relação dose-resposta. Os autores concluem afirmando que o uso profilático destes fármacos na rotina deve ser considerado na população obstétrica (20).

Contrariamente a esta corrente, Kung AT et al (37) observou que o ondansetron profilático não reduziu o prurido quando comparado com o placebo, e o uso de ondansetron como tratamento não provocou alteração na gravidade do prurido.

### Antagonistas dos receptores D<sub>2</sub> da dopamina

O droperidol (EV, não epidural) e a alizaprida têm sido usados como alternativa na profilaxia do PIO. Ambos são antagonistas potentes do receptor D<sub>2</sub> da dopamina. A metoclopramida, outro antagonista do receptor D<sub>2</sub>, tem-se revelado ineficaz para este efeito (6, 12).

O droperidol liga-se principalmente aos receptores dopaminérgicos, mas também apresenta actividade junto dos receptores adrenérgicos  $\alpha$ -1 e  $\alpha$ -2, serotoninérgicos 5-HT<sub>2</sub>, histaminérgicos H-1 e receptores opióides  $\mu$  (31). As evidências acerca da sua eficácia no tratamento ou prevenção do prurido são conflituosas (5).

Horta et al (38) constata que o droperidol, o propofol e a alizaprida, em ordem decrescente de eficácia nas doses usadas no estudo, reduziram a incidência de prurido induzida pela morfina 0.2mg intratecal. A prometazina 50mg foi ineficaz. Uma vez que o droperidol revelou ter um efeito tão positivo no PIO, os autores acreditam que é merecida a realização futura de um estudo para encontrar a dose ideal terapêutica, mesmo considerando o potencial risco de arritmia. Não houve desvantagem em diminuir a dose de droperidol.

Quanto à alizaprida, não houve vantagem em aumentar a dose para 100mg comparado com os 50mg usados previamente (38). Noutro trabalho, desta vez focado unicamente no uso de alizaprida EV para o prurido induzido por morfina, Horta et al (39) verificou que não houve alteração na incidência de prurido, mas houve uma redução significativa na gravidade deste.

Kolm et al (31) tiveram como objectivo verificar a eficácia do droperidol, da nalbufina, da associação dos dois fármacos e do ondansetron na profilaxia do prurido causado pela administração de sufentanil por via raquidiana, verificando que houve com todos diminuição da gravidade do prurido, limitando a necessidade de tratamento específico com naloxona.

### Anti-histamínicos

Os antagonistas dos receptores H1, ou anti-histamínicos, têm pouco ou nenhum efeito no prurido induzido por opióides neuroaxiais. Neste tipo de prurido não ocorre libertação de histamina, não constituindo esta por isso um mecanismo causativo. É então improvável que os anti-histamínicos encontrem algum papel na prevenção do PIO. Ainda assim, os antagonistas dos receptores H1 de primeira geração, tais como a difenidramina ou a hidroxizina, podem produzir um efeito sedativo, interrompendo o ciclo *itch/scratch* e dando algum conforto ao paciente, ao induzir sono (5, 6, 28).

### Anti-inflamatórios não esteróides

Os AINE's, cujo papel no alívio da dor no pós-operatório é já bem reconhecido, inibem as ciclooxigenases e a formação de prostaglandinas, apresentando-se como possível terapia profiláctica para o PIO (5, 6).

Em ambos os ensaios realizados por Colbert et al (40, 41), apesar das diferenças nas vias de administração de opióides e nos *scores* de prurido, os AINE's demonstraram efeitos benéficos semelhantes para este sintoma. Tanto a administração EV de tenoxicam como a administração de diclofenac por via rectal foram eficazes. Adicionalmente, o uso destes AINE's reduziu a necessidade de analgesia pós-operatória. O facto de se poder aproveitar os acessos venosos e a preferência por parte dos doentes e médicos poderão fazer do tenoxicam EV o AINE de eleição (40, 41).

Em crianças, Wong et al (42) verificou que AINE's e/ou paracetamol reduzem a necessidade pré-operatória de opióides. As doses de ambos os fármacos usados neste ensaio não estiveram associadas com nenhum efeito adverso adicional (42).



### Propofol

Propofol tem sido usado para o tratamento e prevenção do prurido, com sucesso, exercendo a sua acção antiprurítica através da inibição da transmissão no corno dorsal medular (6).

Doses sub-hipnóticas de propofol administradas em infusão contínua protegem de modo significativo contra o prurido associado ao uso de morfina por via raquidiana, diminuindo a sua incidência em comparação com o grupo de controlo (20% vs 60%). Ainda, têm também um efeito modesto mas confirmado nas náuseas e vômitos pós-operatórios (43).

Pelo contrário, Kjellberg e Tramer (12) afirmam em revisão sistemática que o propofol, assim como a adrenalina, a clonidina, a hidroxizina e a predisona, não apresentam benefícios relevantes.

### Outros Fármacos

A mirtazapina é um novo antidepressivo que tem potencial para diminuir a duração e a gravidade do prurido, uma vez que bloqueia a maioria dos receptores que se pensa estarem associados a este sintoma (H<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>), activa o sistema de receptores opióides  $\kappa$  e pode actuar no córtex cerebral, reduzindo a percepção do prurido. A administração de mirtazapina no pré-operatório reduziu a incidência de prurido de 75% para 52%. Por outro lado, aumentou a sedação (11). A concentração máxima da mirtazapina é alcançada 2h após uma dose única e a meia-vida de eliminação varia entre as 20h e as 40h, permitindo acompanhar o início de acção e a duração do prurido (6).

A gabapentina é um anticonvulsivante análogo estrutural do ácido  $\gamma$ -amino butírico. Vários estudos demonstraram já a sua eficácia em várias patologias com prurido crónico, incluindo o prurido induzido por esclerose múltipla, prurido braquio-radial e o prurido urémico (44).

Sheen et al (44) estudaram o papel da gabapentina no controlo do prurido induzido por morfina raquidiana. Concluíram que a gabapentina 1200mg pré-operatória reduziu a incidência em 38.7% comparada com o placebo, atrasou o início de acção, diminuiu a gravidade e encurtou a duração do PIO em doentes submetidos a cirurgia dos membros inferiores sob anestesia opióide.

Isto é possível graças à sua actuação antiprurítica multimodal, que inclui redução da percepção do prurido a nível central, acção moduladora na libertação de neurotransmissores diminuindo a excitabilidade dos neurónios espinais e supraespinais durante a transmissão, e a inibição espinal/supraspinal dos circuitos serotoninérgicos (6).

## Conclusão

O prurido induzido por opióides neuroaxiais é o efeito lateral mais comum associado a este método de analgesia. O seu impacto verifica-se a vários níveis desde o conforto do doente à adesão à terapia opióide, com particular relevância na população obstétrica. A fisiopatologia é complexa e existem vários mecanismos propostos para explicar a patogénese deste fenómeno, no entanto a literatura permanece pouco clara.

Os mecanismos propostos para a patogénese da indução de prurido por opióides neuroaxiais incluem então a presença de um *itch center* no sistema nervoso central (SNC), activação do corno dorsal medular, antagonismo de neurotransmissores inibitórios, modulação da via serotoninérgica e o envolvimento de prostaglandinas (4-6, 10, 11).

Considerando as múltiplas vias envolvidas na fisiopatologia do prurido e os múltiplos alvos terapêuticos disponíveis, a terapia de combinação deve ser investigada (5).

Os antagonistas dos receptores opióides são os fármacos mais consensuais para o controlo do prurido, sendo possível manter a sua eficácia com doses que não afectam a analgesia. Outras classes, como os antagonistas dos receptores da serotonina ou da dopamina, também podem vir a desempenhar um papel importante, assim como os agonistas-antagonistas dos receptores opióides. É fundamental para todos estes fármacos averiguar a sua dose-resposta, de modo a salvaguardar acima de tudo o conforto e a recuperação segura do doente.

Finalmente, e defendendo a prevenção acima do tratamento, deve ser recomendado o uso da mínima dose eficaz de opióide para atingir a analgesia, bem como a sua administração em conjunto com um anestésico local, de modo a atingir uma boa analgesia e uma incidência mínima de prurido (6).

## Bibliografia

1. Ko MC. Frontiers in Neuroscience Roles of Central Opioid Receptor Subtypes in Regulating Itch Sensation. In: Carstens E, Akiyama T, editors. Itch: Mechanisms and Treatment. Boca Raton (FL): CRC Press(c) 2014 by Taylor & Francis Group, LLC.; 2014.
2. Golembiewski J. Opioid-induced pruritus. Journal of perianesthesia nursing : official journal of the American Society of PeriAnesthesia Nurses / American Society of PeriAnesthesia Nurses. 2013;28(4):247-9.
3. Chaney MA. Side effects of intrathecal and epidural opioids. Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie. 1995;42(10):891-903.
4. Ganesh A, Maxwell LG. Pathophysiology and management of opioid-induced pruritus. Drugs. 2007;67(16):2323-33.
5. Szarvas S, Harmon D, Murphy D. Neuraxial opioid-induced pruritus: a review. Journal of Clinical Anesthesia. 2003;15(3):234-9.
6. Kumar K, Singh SI. Neuraxial opioid-induced pruritus: An update. Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology. 2013;29(3):303-7.
7. Ruan X. Drug-related side effects of long-term intrathecal morphine therapy. Pain Physician. 2007;10(2):357-66.
8. Ballantyne JC, Loach AB, Carr DB. Itching after epidural and spinal opiates. Pain. 1988;33(2):149-60.
9. Yeh HM, Chen LK, Lin CJ, Chan WH, Chen YP, Lin CS, et al. Prophylactic intravenous ondansetron reduces the incidence of intrathecal morphine-induced pruritus in patients undergoing cesarean delivery. Anesthesia and analgesia. 2000;91(1):172-5.
10. Tzeng JI, Chu KS, Ho ST, Cheng KI, Liu KS, Wang JJ. Prophylactic iv ondansetron reduces nausea, vomiting and pruritus following epidural morphine for postoperative pain control. Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie. 2003;50(10):1023-6.
11. Sheen MJ, Ho ST, Lee CH, Tsung YC, Chang FL, Huang ST. Prophylactic mirtazapine reduces intrathecal morphine-induced pruritus. British journal of anaesthesia. 2008;101(5):711-5.
12. Kjellberg F, Tramer MR. Pharmacological control of opioid-induced pruritus: a quantitative systematic review of randomized trials. European journal of anaesthesiology. 2001;18(6):346-57.
13. Schmelz M. A neural pathway for itch. Nat Neurosci. 2001;4(1):9-10.
14. Andrew D, Craig AD. Spinothalamic lamina I neurons selectively sensitive to histamine: a central neural pathway for itch. Nat Neurosci. 2001;4(1):72-7.

15. Ko MC, Song MS, Edwards T, Lee H, Naughton NN. The role of central mu opioid receptors in opioid-induced itch in primates. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2004;310(1):169-76.
16. Tsai FF, Fan SZ, Yang YM, Chien KL, Su YN, Chen LK. Human opioid mu-receptor A118G polymorphism may protect against central pruritus by epidural morphine for post-cesarean analgesia. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2010;54(10):1265-9.
17. Thompson AJ, Lummis SC. The 5-HT<sub>3</sub> receptor as a therapeutic target. *Expert Opin Ther Targets*. 2007;11(4):527-40.
18. Bonnet MP, Marret E, Josserand J, Mercier FJ. Effect of prophylactic 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists on pruritus induced by neuraxial opioids: a quantitative systematic review. *British journal of anaesthesia*. 2008;101(3):311-9.
19. Charuluxananan S, Kyokong O, Somboonviboon W, Narasethakamol A, Promlok P. Nalbuphine Versus Ondansetron for Prevention of Intrathecal Morphine-Induced Pruritus After Cesarean Delivery. *Anesthesia & Analgesia*. 2003:1789-93.
20. George RB, Allen TK, Habib AS. Serotonin receptor antagonists for the prevention and treatment of pruritus, nausea, and vomiting in women undergoing cesarean delivery with intrathecal morphine: a systematic review and meta-analysis. *Anesthesia and analgesia*. 2009;109(1):174-82.
21. Gulhas N, Erdil FA, Sagir O, Gedik E, Tugal T, Begec Z, et al. Lornoxicam and ondansetron for the prevention of intrathecal fentanyl-induced pruritus. *Journal of anesthesia*. 2007;21(2):159-63.
22. Han DW, Hong SW, Kwon JY, Lee JW, Kim KJ. Epidural ondansetron is more effective to prevent postoperative pruritus and nausea than intravenous ondansetron in elective cesarean delivery. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2007;86(6):683-7.
23. Waxler B, Dadabhoy ZP, Stojiljkovic L, Rabito SF. Primer of postoperative pruritus for anesthesiologists. *Anesthesiology*. 2005;103(1):168-78.
24. Jitpakdee T, Mande S. Strategies for preventing side effects of systemic opioid in postoperative pediatric patients. *Paediatric anaesthesia*. 2014;24(6):561-8.
25. McNicol E, Horowicz-Mehler N, Fisk RA, Bennett K, Gialeli-Goudas M, Chew PW, et al. Management of opioid side effects in cancer-related and chronic noncancer pain: a systematic review. *The Journal of Pain*. 2003;4(5):231-56.
26. Murphy JD, Gelfand HJ, Bicket MC, Ouanes JP, Kumar KK, Isaac GR, et al. Analgesic efficacy of intravenous naloxone for the treatment of postoperative pruritus: a meta-analysis. *J Opioid Manag*. 2011;7(4):321-7.
27. Chen MK, Chau SW, Shen YC, Sun YN, Tseng KY, Long CY, et al. Dose-dependent attenuation of intravenous nalbuphine on epidural morphine-induced pruritus and analgesia after cesarean delivery. *The Kaohsiung journal of medical sciences*. 2014;30(5):248-53.

28. Tamdee D, Charuluxananan S, Punjasawadwong Y, Tawichasri C, Patumanond J, Sriprajittichai P. A randomized controlled trial of pentazocine versus ondansetron for the treatment of intrathecal morphine-induced pruritus in patients undergoing cesarean delivery. *Anesthesia and analgesia*. 2009;109(5):1606-11.
29. Choi JH, Lee J, Choi JH, Bishop MJ. Epidural naloxone reduces pruritus and nausea without affecting analgesia by epidural morphine in bupivacaine. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie*. 2000;47(1):33-7.
30. Ko MC, Husbands SM. Effects of atypical kappa-opioid receptor agonists on intrathecal morphine-induced itch and analgesia in primates. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2009;328(1):193-200.
31. Kolm A, Ferraz AA, Modolo NS, Ferrari F, Ganem EM, Rodrigues Junior GR, et al. [Prevention of itching after spinal sufentanil: effects of droperidol, nalbuphine, ondansetron and the association of them.]. *Rev Bras Anesthesiol*. 2006;56(1):28-33.
32. Wu Z, Kong M, Wang N, Finlayson RJ, Tran QH. Intravenous butorphanol administration reduces intrathecal morphine-induced pruritus after cesarean delivery: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of anesthesia*. 2012;26(5):752-7.
33. Du BX, Song ZM, Wang K, Zhang H, Xu FY, Zou Z, et al. Butorphanol prevents morphine-induced pruritus without increasing pain and other side effects: a systematic review of randomized controlled trials. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie*. 2013;60(9):907-17.
34. Ko MC, Lee H, Song MS, Sobczyk-Kojiro K, Mosberg HI, Kishioka S, et al. Activation of kappa-opioid receptors inhibits pruritus evoked by subcutaneous or intrathecal administration of morphine in monkeys. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2003;305(1):173-9.
35. Schworer H, Ramadori G. Treatment of pruritus: a new indication for serotonin type 3 receptor antagonists. *Clin Investig*. 1993;71(8):659-62.
36. Larijani GE, Goldberg ME, Rogers KH. Treatment of opioid-induced pruritus with ondansetron: report of four patients. *Pharmacotherapy*. 1996;16(5):958-60.
37. Kung AT, Yang X, Li Y, Vasudevan A, Pratt S, Hess P. Prevention versus treatment of intrathecal morphine-induced pruritus with ondansetron. *International journal of obstetric anesthesia*. 2014;23(3):222-6.
38. Horta ML, Morejon LC, da Cruz AW, Dos Santos GR, Welling LC, Terhorst L, et al. Study of the prophylactic effect of droperidol, alizapride, propofol and promethazine on spinal morphine-induced pruritus. *British journal of anaesthesia*. 2006;96(6):796-800.
39. Horta ML, Vianna PT. Effect of intravenous alizapride on spinal morphine-induced pruritus. *British journal of anaesthesia*. 2003;91(2):287-9.

40. Colbert S, O'Hanlon DM, Galvin S, Chambers F, Moriarty DC. The effect of rectal diclofenac on pruritus in patients receiving intrathecal morphine. *Anaesthesia*. 1999;54(10):948-52.
41. Colbert S, O'Hanlon DM, Chambers F, Moriarty DC. The effect of intravenous tenoxicam on pruritus in patients receiving epidural fentanyl. *Anaesthesia*. 1999;54(1):76-80.
42. Wong I, St John-Green C, Walker SM. Opioid-sparing effects of perioperative paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in children. *Paediatric anaesthesia*. 2013;23(6):475-95.
43. Torn K, Tuominen M, Tarkkila P, Lindgren L. Effects of sub-hypnotic doses of propofol on the side effects of intrathecal morphine. *British journal of anaesthesia*. 1994;73(3):411-2.
44. Sheen MJ, Ho ST, Lee CH, Tsung YC, Chang FL. Preoperative gabapentin prevents intrathecal morphine-induced pruritus after orthopedic surgery. *Anesthesia and analgesia*. 2008;106(6):1868-72.